

HISTÓRIA NATURAL DA HEPATITE C

Raquel Maria Martins Lopes

Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

Porto 2015

Raquel Maria Martins Lopes¹

História Natural da Hepatite C

Dissertação

Artigo de Revisão Bibliográfica

Ano lectivo 2014/2015

Orientador: Prof. Doutora Isabel Pedroto²

¹ Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina
Endereço: Rua António Nobre, nº 162, 4150-097 Porto, Portugal
Afiliação: Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar
Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313, Porto, Portugal

² Professor Doutor Associado Convidado do Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar; Diretora do Serviço de
Gastroenterologia
Afiliação: Hospital Geral de Santo António – Centro Hospitalar do Porto
Largo do Professor Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal

ÍNDICE

ABREVIATURAS E SIGLAS	5
RESUMO	6
ABSTRACT	7
INTRODUÇÃO.....	8
O VÍRUS DA HEPATITE C	11
EPIDEMIOLOGIA E <i>BURDEN</i> DA HEPATITE C	12
VIAS DE TRANSMISSÃO.....	15
HEPATITE AGUDA	16
RESOLUÇÃO ESPONTÂNEA	18
HEPATITE CRÔNICA E A PROGRESSÃO PARA FIBROSE E CIRROSE.....	20
Co-infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH)	25
Co-infecção pelo vírus da hepatite B (VHB)	27
CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC)	28
CONCLUSÃO	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição mundial da Hepatite C	12
Figura 2 - História Natural da infecção pelo VHC.....	14
Figura 3 - Curvas de prevalência mostrando o número de casos de cirrose por ano de acordo com a idade e o sexo.....	22
Figura 4 - Probabilidade de progressão de fibrose para cirrose em doentes com infecção pelo vírus da Hepatite C, de acordo com a idade de início da infecção	23
Figura 5 - Fatores que influenciam a progressão para cirrose hepática na hepatite C crônica..	24

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Duração da infecção em anos e a percentagem de cirrose nos estudos retrospectivos, prospectivos e retrospectivos-prospectivos.....	10
--	----

ABREVIATURAS E SIGLAS

Ac - anticorpo

ADN - ácido dexossirribonucleico

ALT - alanina aminotransferase

ARN - ácido ribonucleico

AST - aspartato aminotransferase

CHC - carcinoma hepatocelular

DM - Diabetes Mellitus

EASL - European Association for the Study of the Liver

EH - esteatose hepática

EUA - Estados Unidos da América

HAART - highly active antiretroviral therapy

HC - Hepatite C

IFN - Interferão

IFN-L3 - interferão- λ 3

IL28B – interleucina 28B

OMS - Organização Mundial de Saúde

VHB - Vírus da Hepatite B

VHC - Vírus da Hepatite C

VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana

RE - resolução espontânea

RI - Resistência à insulina

RESUMO

A infecção pelo vírus da hepatite C constitui atualmente um grande problema de saúde pública à escala global, sendo um dos maiores fatores de risco para o desenvolvimento de cirrose e hepatocarcinoma. De facto, segundo a Organização Mundial de Saúde, esta infecção apresenta uma prevalência mundial na ordem dos 185 milhões de pessoas infetadas. A morbilidade e mortalidade associadas à hepatite C são elevadas e espera-se que continuem a aumentar nas próximas décadas. Por outro lado, a cura desta infecção é possível com os fármacos actualmente disponíveis. Encontramo-nos assim perante um novo paradigma: é possível curar a hepatite C mas importa identificar os doentes infetados e travar precocemente a progressão da doença.

No entanto, a história natural da hepatite C é, ainda, parcialmente desconhecida e são controversos os fatores preditivos de evolução da doença, nas suas diferentes fases. A hepatite C é uma doença heterogénea com uma variabilidade interindividual muito exuberante, apesar de na maioria dos casos apresentar um curso indolente. Sendo a maioria dos doentes é assintomática aquando da infecção (cerca de 80%), o número de casos de hepatite C aguda diagnosticados é muito reduzido. Destes doentes, entre 56-84% evoluem para a cronicidade. A maioria dos doentes crónicos é assintomática. Dos doentes que desenvolvem hepatite crónica, 15-56% desenvolvem cirrose em alguma fase da doença, 3-6% dos doentes com cirrose têm um episódio de descompensação por ano e 1-4% desenvolvem CHC.

PALAVRAS-CHAVE: hepatite C aguda, hepatite C crónica, história natural da hepatite C, cirrose, carcinoma hepatocelular.

ABSTRACT

Currently, hepatitis C virus infection is a major global health issue and one of the most important risk factors for the development of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In fact, according to the World Health Organization, hepatitis C virus infection affects 185 million worldwide. It is also associated with high morbidity and mortality that will continue to increase through the next decades. Moreover, hepatitis C has been a curable disease since the development of the new drugs. We are facing a new paradigm: you can cure hepatitis C but it is important to identify infected patients in order to stop the progression of the disease the most earlier has possible.

However, the natural history of hepatitis C is still partially unknown and predictive factors of the disease are still controversial. Although the majority of patients has an indolent disease, the individual course of hepatitis C is highly variable. Since most patients are asymptomatic upon infection (about 80%), the rate of diagnosed acute infection is very low. Of these patients, about 56-84% progress to chronicity. Most chronically ill patients are asymptomatic. Among the patients who develop chronic hepatitis, 15-56% will develop cirrhosis, 3-6% of patients with cirrhosis have a decompensation episode per year and 1-4% of patients develop HCC.

KEYWORDS: acute hepatitis C, chronic hepatitis C, natural history of hepatitis C, cirrhosis, hepatocellular cancer.

INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite C (VHC) foi identificado pela primeira vez em 1975 como o agente da hepatite não-A, não-B⁽¹⁾. Num estudo prospectivo, *Transfusion-Transmitted Viruses Study*, foram analisadas 1513 pessoas transfundidas entre 1974 e 1979. Este agente foi identificado em 10% de indivíduos, que mais tarde progrediram para doença hepática crônica. Destes, 20% desenvolveram cirrose. Adicionalmente, surgiram casos na comunidade não associados a transfusões^(1, 2). A partir de então, realizaram-se inúmeros testes moleculares para a identificação deste novo agente. Em 1989, Choo e colaboradores caracterizaram a sequência genómica do agente da hepatite não-A, não-B: um vírus de ácido ribonucleico (ARN), que recebeu a designação de vírus da Hepatite C (HC)⁽³⁾.

A história natural da HC é ainda muito controversa⁽⁴⁾. Contudo, a sua compreensão reveste-se de extrema importância para médicos e doentes, dado que esta patologia apresenta um curso crónico muito prolongado. Desta forma, o médico é capaz de explicar ao doente a evolução natural da doença, as suas consequências a longo prazo e a necessidade de um tratamento adequado e o doente fica esclarecido quanto à sua doença estando mais apto a participar na decisão da melhor terapêutica, em conjunto com o clínico.⁽⁵⁾

A definição da história natural de qualquer doença implica o cumprimento das seguintes permissas: 1) o estabelecimento preciso da data da infeção; 2) a definição do início da doença; 3) a seleção de um grupo de controlo, sem infeção; 4) a seleção de doentes não tratados e o seu seguimento por um longo período de tempo sem tratamento; 5) a monitorização prospetiva dos resultados finais esperados e inesperados; 6) o registo rigoroso dos cofatores de progressão da doença^(6, 7).

No entanto, no estudo da história natural da HC existem muitas limitações no cumprimento de todos estes critérios⁽⁵⁾. Efetivamente, a maioria das infeções agudas são assintomáticas, pelo que raramente se consegue definir a data precisa da infeção. O seguimento de doentes sem tratamento traz problemas éticos dado que com os fármacos atualmente disponíveis, a infeção pelo VHC é curável^(7, 8). Além disso, o seguimento destes doentes durante várias décadas, necessário pelo curso indolente da doença, pode ser difícil. A estas limitações junta-se a existência de outros fatores ou infeções concomitantes que modificam o curso natural e dificultam o estudo.

Na avaliação da evolução da doença, realizaram-se três tipos de estudos: retrospectivos, prospectivos e retrospectivos-prospectivos. Os estudos retrospectivos foram a primeira estratégia utilizada, mas enviesada *à priori* dado que os indivíduos estudados já apresentavam doença hepática grave identificada e referenciada. Adicionalmente, o cálculo da

duração da infecção foi efetuado, de uma forma pouco precisa, com base numa primeira exposição ao VHC, informação dependente da memória de cada doente. Portanto, os resultados neste tipo de estudos são piores e as conclusões devem ser cautelosas. Os estudos prospectivos realizando o seguimento dos doentes a partir da infecção inicial, tendem a apresentar resultados diferentes daqueles apresentados pelos estudos anteriores. Apesar de constituírem o tipo de estudo preferencial, têm falhado no *follow-up* relativamente curto dos doentes. Por fim, os estudos retrospectivos-prospectivos são realizados com base na identificação de doentes que desenvolveram HC aguda no passado, os quais podem ser rastreados retrospectivamente, e avaliados prospectivamente. Fornecem resultados semelhantes aos estudos prospectivos^(5,6). Os estudos que melhor permitem estudar a história natural da HC são aqueles realizados em doentes infetados por transfusões ou por injeção de imunoglobulinas, uma vez que se sabe a data exata da transmissão do vírus⁽⁷⁾.

Tabela 1 - Duração da infecção em anos e a percentagem de cirrose nos estudos retrospectivos, prospectivos e retrospectivos-prospectivos. Adaptado de Pedroto I (2014)⁽⁶⁾

Metodologia do Estudo	Nº Doentes	Duração estimada da infecção (anos)	Cirrose (%)	Referências bibliográficas
Retrospectivo	231	10-29	35,1	Kiyosawa K et al. Hepatology 1990
	131	14-28	51	Tong MJ et al. N Engl J Med 1995
	70	NR	50	Yano M et al. Hepatology 1996
	838	9-22	16,8	Niederau C et al. Hepatology 1998
	2235	20	33	Poynard T et al. Lancet 1997
	371	17	17	Kenny-Walsh E. et al. N Engl J Med 1999
	213	12,1± 8,9	21	Hissar S et al. J Gastroenterol Hepatol 2009
	924	16	16	Harris HE et al. Epidemiol Infect 2006
	485	31	31	Ferenci P et al. J Hepatol 2007
	116	24	24	Forns X et al. J Hepatol 2001
	120	21	21	Posthouwer D et al. Transfusion 2006
	65	9,7	12,3	Di Bisceglie AM et al. Hepatology 1991
Prospetivo	80	16	7	Koretz RL et al. Ann Intern Med 1993
	61	13	8	Mattson L et al. Liver 1993
	135	7,6	15,6	Tremolada F et al. J Hepatol 1992
	500	20 - 25	0,8 - 2	Wiese M. et al. Hepatology 2000
	17	45-50	5,9	Seeff LB et al. Hepatology 2001
Retrospectivos/ Prospetivos	222	23	17	Seeff LB et al. Ann Intern Med 2000
	376	17	2	Kenny-Walsh et al. N Engl J Med 1999
	458	17	0,3	Vogt M et al. N Engl J Med 1999
	196	21,4±6,9	6,9	De Ledingham V et al. J Hepatol 2007
	56	17	0	Locasciulli A, Blood 1997
	31	35	3,2	Casiraghi MA et al. Hepatology 2004
	98	25	4	Rodger AJ, et al. Hepatology 2000
	1667	13,7	1	Thomas DL, et al. JAMA 2000
	60	13	1,6	Mohan P et al. J Pediatr 2007

O VÍRUS DA HEPATITE C

O VHC é um vírus de ARN de cadeia simples e sentido positivo, com cerca de 9000 ribonucleótidos, pertencente à família Flaviviridae e ao género hepacivirus^(9, 10). O vírus é formado pelo material genético, no centro, rodeado por uma estrutura proteica de forma icosaédrica que, por sua vez, está envolvida por um envelope. Este é constituído por uma membrana bilipídica com duas glicoproteínas (E1 e E2) formando heterodímeros. O VHC consegue sobreviver em vários ambientes por mais de 16h e, possivelmente, até quatro dias^(9, 10).

Este vírus apresenta sete genótipos diferentes (1 a 7)⁽¹¹⁾. Estes genótipos apresentam uma distribuição geográfica. Nos EUA e na Europa, 70% das infeções pelo VHC são provocadas pelo genótipo 1, seguidas pelos genótipos 2 e 3⁽¹¹⁾. O genótipo 4 é encontrado mais frequentemente no Médio Oriente e norte de África, enquanto os genótipos 5 e 6 estão mais presentes no sul de África e Ásia, respetivamente⁽¹²⁾. Uma revisão bibliográfica de 2014 sobre a prevalência e a distribuição geográfica dos genótipos da HC refere que, até à data, apenas foi relatado um caso com genótipo 7, isolado no Canadá num imigrante de África⁽¹³⁾. A identificação do genótipo é importante para determinar o tipo de tratamento a instituir e a respetiva duração bem como para estimar a probabilidade de resposta à terapêutica⁽¹⁴⁾.

EPIDEMIOLOGIA E *BURDEN* DA HEPATITE C

A infecção pelo VHC constitui um problema de saúde pública à escala mundial, sendo, atualmente, a principal causa de doença hepática crónica e carcinoma hepatocelular (CHC).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a prevalência mundial da HC é superior a 185 milhões de indivíduos infetados, cerca de 3% da população mundial⁽³⁾. Estima-se uma incidência superior a 4 milhões de novos casos por ano (2-3% da população mundial)^(4, 15). A infecção crónica é a principal responsável pela elevada morbilidade associada à infecção pelo VHC⁽¹⁶⁾. Anualmente ocorrem mais de 350.000 mortes por causas relacionadas com o vírus, a maior parte das quais cirrose e CHC⁽¹⁷⁾. A mortalidade dos doentes cuja infecção resolve espontaneamente é semelhante à população geral⁽¹⁸⁾.

A distribuição geográfica a nível mundial mostra que África e Ásia (concretamente o Médio Oriente e a Ásia Central⁽¹⁷⁾), são as regiões com maior prevalência da infecção pelo VHC cerca de 5-10%. O Egito será o país com maior prevalência a nível mundial: aproximadamente 15% da população é positiva para o Anticorpo (Ac) anti-VHC e 10% apresentam virémia^(17, 19). Por sua vez, a América do Norte, a Europa e Austrália apresentam as prevalências mais baixas, cerca de 1-2%^(17, 20). Na Europa, a OMS estima 7,3 milhões de indivíduos infetados, correspondendo a 1,1% da população europeia. As prevalências mais elevadas encontram-se nos países de leste e do sul, incluindo Portugal, e as prevalências mais baixas no norte da Europa⁽²¹⁾.

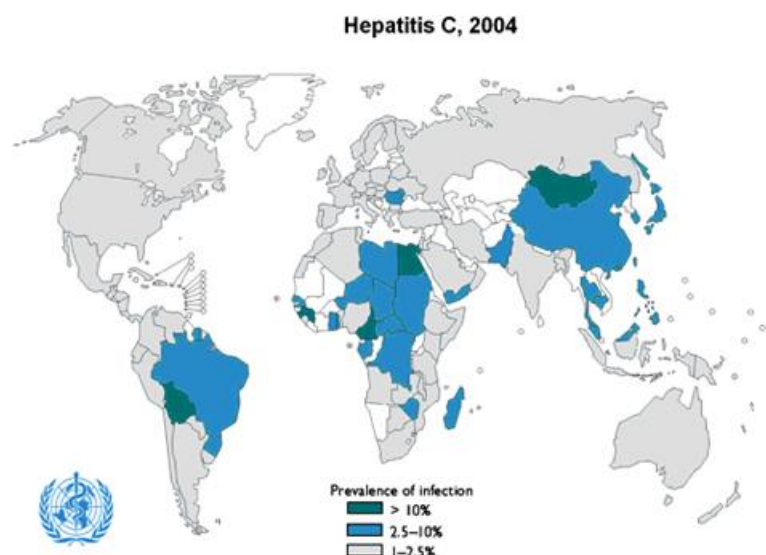


Figura 1 - Distribuição mundial da Hepatite C. Adaptado de Lavanchy D (2009)⁽⁴⁹⁾

A HC é uma doença heterogénea cuja história natural é apenas parcialmente conhecida⁽⁴⁾, com uma variabilidade interindividual muito exuberante devido aos múltiplos fatores que podem interferir e alterar o seu curso. Cerca de 80% dos doentes é assintomático aquando da infeção⁽⁷⁾. Destes doentes, cerca de 54-86% evoluem para a cronicidade enquanto 14-46% apresentam resolução espontânea da doença^(14, 18). A maioria dos doentes crónicos é assintomática. Dos doentes que desenvolvem hepatite crónica, 15-56% irão desenvolver cirrose em alguma fase da doença⁽¹⁸⁾. Anualmente, 3-6% dos doentes com cirrose têm um episódio de descompensação e 1-4% desenvolvem CHC^(11, 22). Nos países industrializados, a infeção pelo VHC é responsável por 20% das hepatites agudas, 70% das hepatites crónicas, 40% das cirroses hepáticas, 60% dos casos de CHC e 30% dos transplantes hepáticos⁽²¹⁾.

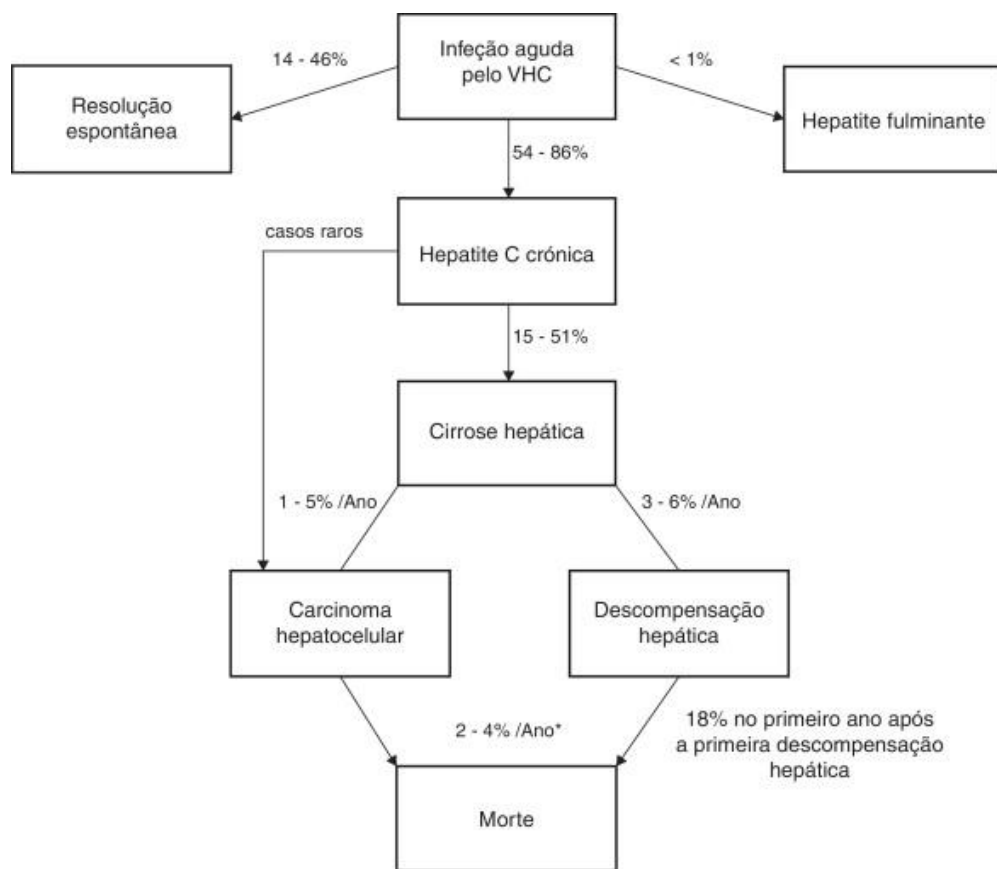
A comunidade médica depara-se com uma grande dificuldade em identificar os doentes infetados com o VHC, comprometendo o tratamento precoce e adequado e evitando a progressão, complicações e a mortalidade associadas. A maioria dos doentes com HC adquiriram a infeção 20-40 anos antes, quando não se realizavam testes de *screening* ao sangue, nem existiam preocupações quanto à esterilização do equipamento médico⁽¹⁵⁾. Os doentes infetados pelo VHC antes dos anos 90 ainda estão em risco de progressão para doença hepática grave nos próximos anos devido ao curso indolente da infeção⁽²¹⁾. Além disso, sendo a infeção aguda frequentemente assintomática, os doentes não são diagnosticados numa fase inicial. O diagnóstico precoce da doença fica, assim, seriamente comprometido, estimando-se que um número muito significativo de doentes não esteja diagnosticado⁽¹⁵⁾. Desta forma, espera-se que as complicações da HC, como cirrose e CHC, aumente nas próximas décadas com o envelhecimento da população infetada⁽²³⁾.

A incidência da HC tem vindo a diminuir devido à implementação de medidas preventivas. Contudo, a incidência e a prevalência de casos com cirrose e/ou CHC diagnosticados tem tendência a aumentar nas próximas duas décadas^(15, 22). Davis e colaboradores⁽¹⁵⁾ realizaram um estudo nos EUA onde encontraram uma prevalência de 5% de cirróticos em 1989 que aumentou progressivamente para 25%, em 2010. A projeção para 2030 preve o aumento desta prevalência para 45%⁽¹⁵⁾. Este estudo mostrou também que a mortalidade por causas relacionadas com a infeção pelo VHC tem vindo a aumentar, esperando-se que aumente até 2022, mas a uma taxa anual inferior à que se verificava anteriormente a 1991⁽¹⁵⁾.

Em Portugal, os dados são escassos e, portanto, a evidência clínica é baixa. Contudo, um artigo português de 2014⁽¹⁴⁾ avaliou o impacto da HC no nosso país, afirmando que a incidência de HC é de, pelo menos, um novo caso/100.000 habitantes (correspondendo a 100 novos casos/ano) e a prevalência varia entre 1-1,5% (entre 100.000 a 150.000 doentes). Destes, apenas 30% se encontram diagnosticados, ou seja, 37.500 doentes. A maioria dos

indivíduos infetados e diagnosticados apresenta HC crónica correspondendo a 60%, 30% têm cirrose hepática compensada, 6% cirrose hepática descompensada e 4% CHC. Em concordância com o cenário a nível mundial, o genótipo 1 é o mais frequente contando (60% dos casos), seguido do genótipo 3 (25%), genótipo 4 (7%) e genótipo 2 (2%), num estudo de 2009^(14, 24). Relativamente à mortalidade pelo VHC, o estudo aponta para 600-984 mortes/ano, devendo-se 20% das mortes a cirrose hepática e 50% a CHC⁽¹⁴⁾.

Um estudo retrospectivo realizado no Centro Hospitalar do Porto⁽²⁵⁾, com uma amostra de 580 doentes observados na consulta de Janeiro 2011 a Janeiro de 2012, categorizou os doentes com HC crónica, com o objectivo de priorização para novas terapêuticas. Os autores identificaram um grupo de doentes com uma média de idades de $53,43 \pm 13,0$ anos e um predomínio do sexo masculino (65.7%). O genótipo do VHC foi determinado e, de acordo com a literatura, o genótipo 1 foi o mais frequente (50.5%), seguindo-se os genótipos 3, (20%), 4 (4,5%) e 2 (2.5%). Não foi possível avaliá-lo em 22,5% dos doentes. O estadiamento de fibrose foi realizado em apenas 352 doentes, dos quais 54% apresentavam fibrose no estadio F3-F4, 17,7% no estadio F2 e 28.3% no estadio F1 ou sem fibrose.⁽²⁵⁾



* em doentes com cirrose hepática

Figura 2 - História Natural da infecção pelo VHC. Adaptado de Anjo J, Café A, Carvalho A et al (2014)⁽¹⁴⁾

VIAS DE TRANSMISSÃO

A infecção pelo VHC pode ser adquirida por diferentes vias. As principais vias de transmissão são as exposições iatrogénicas ao VHC através de sangue ou hemoderivados infetados ou procedimentos médicos com agulhas contaminadas e no consumo de drogas injetáveis e na partilha dessas agulhas.

Com a identificação do VHC em 1989, foram implementadas medidas de controlo de sangue de doadores e protocolos de esterilização de equipamento de infeção nos serviços de saúde pelo que nos países desenvolvidos é rara a infeção por esta via, nos dias de hoje. Por seu lado, a partilha de agulhas contaminadas entre toxicodependentes conta com taxas muito elevadas de transmissão: 60% e 80% na Estados Unidos da América e Austrália, respetivamente⁽²⁰⁾, e 60-90% na Europa⁽¹⁷⁾. Pelo contrário, nos países em desenvolvimento, a transmissão do VHC ocorre principalmente através de equipamento médico contaminado e na transfusão de sangue de indivíduos infetados.

Existem outras formas não tão frequentes de transmissão do VHC como tatuagens, piercings e comportamentos de risco nos serviços de saúde. Os comportamentos sexuais de risco contribuem apenas 1-5% dos casos nas relações sexuais monogâmicas⁽¹¹⁾. A transmissão do VHC é maior em indivíduos com múltiplos parceiros sexuais, entre homossexuais e VIH-positivos⁽¹⁷⁾. A transmissão vertical ocorre muito raramente, mas existem estudos que evidenciam um risco três vezes maior de transmissão mãe-filho, especialmente se a mãe for VIH positiva ou se a carga viral materna for elevada^(26, 27, 28).

HEPATITE AGUDA

A fase aguda da HC é tipicamente definida como os primeiros 6 meses após a exposição vírica⁽⁶⁾. Contudo, esta pode ser mais longa em alguns indivíduos com flutuações dos níveis das enzimas hepáticas e da carga vírica⁽¹⁷⁾. A principal complicação da infeção aguda pelo VHC é a evolução para a cronicidade⁽⁴⁾. A infeção aguda caracteriza-se pela presença do ARN viral no soro, pelo aumento das enzimas hepáticas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) e pela seroconversão com o aparecimento de anticorpos anti-VHC⁽¹⁷⁾.

A infeção aguda é um processo dinâmico que pode ser dividido em 3 fases, havendo continuidade entre elas^(6, 17). Na primeira fase, ou “pré-ramp-up”, com uma duração média de 7-21 dias, mas podendo estender-se até aos 2 meses, a carga vírica torna-se quantificável. Efetivamente, a virémia é o primeiro sinal detetável de infeção. Na segunda fase, ou “ramp-up”, com uma duração média de 8-10 dias, os níveis de ARN viral aumentam exponencialmente. Na terceira e última fase, ou “plateau”, que ocorre entre 40-60 dias, há estabilização da virémia. Após esta fase, a infeção pode resolver espontaneamente ou progredir para infeção crónica^(6, 17).

O aumento das enzimas hepáticas ALT e AST ocorre tipicamente na fase do plateau. Contudo, a sua elevação pode ser o primeiro sinal detetável de infeção aguda naqueles doentes que não apresentam uma história clara de exposição⁽¹⁷⁾. Os níveis de ALT variam geralmente entre as 400-1.000 UI/l, mas muitos doentes têm aumentos limitados e cerca de 20% ultrapassam o valor superior referido⁽⁶⁾.

Já a seroconversão do Ac anti-VHC ocorre posteriormente ao aumento das transaminases, numa fase mais tardia do plateau, normalmente 7-12 semanas após a infeção⁽¹⁷⁾. Como espectável, o aparecimento dos anticorpos é acompanhado pela diminuição da carga viral, mas este fenómeno pode estar atrasado em alguns doentes.

A maioria dos doentes infetados pelo VHC são assintomáticos na fase aguda, cerca de 80%^(7, 11). De facto, os estudos mostram que apenas 15-30% dos doentes apresentam sintomas. Os restantes, irão desenvolver sintomas muito mais tarde com a progressão da doença, descompensação de uma possível cirrose hepática ou CHC. Na HC aguda, os sintomas e sinais são típicos de doença hepática, mas inespecíficos para o diagnóstico de HC aguda por si só: icterícia, náuseas, colúria, dor abdominal, mialgias, anorexia e fadiga. Casos de hepatite fulminante ou falência hepática aguda são muito raros. Os sintomas, quando existem, surgem 9 semanas após a infeção, concomitantemente ao aumento das

transaminases. A elevação das enzimas hepáticas é maior nos doentes sintomáticos comparativamente aos doentes assintomáticos.^(11, 17)

O diagnóstico de HC aguda pode ser complexo. Segundo as guidelines de 2015 da European Association for the Study of the Liver (EASL)⁽²⁹⁾, o diagnóstico de HC aguda só pode estabelecer-se pela documentação da seroconversão com aparecimento de Ac anti-VHC⁽²⁹⁾. Contudo, alguns doentes podem não apresentar Ac anti-VHC ao diagnóstico. Nestes casos, pode-se colocar a hipótese de diagnóstico de HC aguda se existirem sintomas e/ou sinais compatíveis com este diagnóstico (icterícia e/ou ALT>10x ao limite superior do valor normal) e/ou história de exposição identificável sugestiva, na ausência de história de HC crónica ou outras causas de hepatite aguda. Segundo as recomendações da EASL, em casos de suspeita de HC aguda ou nos doentes imunodeprimidos, a deteção ARN do VHC pode fazer parte da avaliação inicial. Em doentes Ac anti-VHC positivos, o ARN viral deve ser determinado por métodos moleculares. Caso não seja detetado, deve realizar-se novo exame 3 meses mais tarde para confirmar a infeção⁽²⁹⁾.

RESOLUÇÃO ESPONTÂNEA

A resolução espontânea (RE) da HC aguda ocorre numa percentagem que varia entre os 15-40% dos doentes, apesar de existir alguma discordância entre os estudos^(4, 6). Considera-se que há RE quando a carga viral de ARN não é detetável no soro num intervalo de 3 a 6 meses após a exposição. Contudo, pelo facto da maioria dos doentes ser assintomática, é difícil definir o período em que esta ocorre. Há relatos de RE após os 3 anos de infeção. Dado que a RE é muito rara na HC crónica, estes achados, apesar de muitíssimo raros, colocam em causa a definição de HC aguda como o período de 6 meses após a exposição. Os clínicos e os doentes devem estar alertados para o facto de existir a possibilidade de reinfeção após a RE⁽⁴⁾.

Uma vez que apenas uma pequena proporção de doentes com HC aguda irá eliminar o vírus⁽¹⁷⁾, foram realizados estudos no sentido de perceber se existem fatores, quer do hospedeiro, quer do vírus, que contribuam para esse processo.

Parece consensual que o sexo feminino apresenta taxas de RE duas vezes superiores ao sexo masculino^(17, 18). Grebely e colaboradores⁽⁴⁾ mostraram que 40% das mulheres infetadas eliminam o VHC comparativamente a 22% dos homens. Contudo, a explicação para esta diferença não é ainda conhecida, existindo hipóteses que defendem uma participação positiva dos estrogénios⁽⁴⁾.

O curso sintomático da hepatite pode ser preditivo da RE⁽¹⁸⁾. O sintoma com maior valor preditivo é a icterícia, principalmente nos doentes com níveis de bilirrubina > 6mg/dL⁽¹⁷⁾. Desta forma, o desenvolvimento de sintomas na fase aguda parece associar-se a doença auto-limitada sugerindo uma resposta imunológica mais exuberante nestes doentes⁽¹⁸⁾.

Alguns fatores genéticos foram identificados como fortes preditores de RE^(4, 17). O gene IL28B, localizado no cromossoma 9, codifica a proteína interferão-λ3 (IFN-L3). Os polimorfismos associados favoravelmente não só à RE da HC aguda, como também à resposta ao tratamento com Interferão (IFN)^(17, 18) são comuns nos vários estudos: rs12979860 CC e rs8099917 TT^(18, 30). Grebely e colaboradores⁽³⁰⁾ recolheram os dados da genotipagem do IL28B do estudo australiano (ATACH). Nesta análise, os autores mostraram a existência de uma associação entre as variações genéticas do gene IL28B e a RE⁽³⁰⁾.

A IP-10, proteína induzida pelo IFN-gama, é uma quimiocina facilmente mensurável já que está presente em grandes quantidades no soro durante a infeção aguda. Uma vez que é sintetizada nos hepatócitos, procurou-se perceber qual a relação desta proteína com a RE do VHC, encontrando-se uma associação negativa: altos níveis de IP-10 estão associados a uma menor probabilidade de RE.⁽¹⁷⁾

Os níveis elevados de ARN do VHC no primeiro mês de infecção também são um forte preditor de RE^(6, 17). Contudo, a carga viral não é um fator muito confiável porque os seus níveis são muito flutuantes e é difícil definir com precisão a data de início da infecção⁽¹⁷⁾. Os estudos têm mostrado que o genótipo 1 parece estar associado à RE do VHC⁽¹⁷⁾.

HEPATITE CRÔNICA E A PROGRESSÃO PARA FIBROSE E CIRROSE

No mundo ocidental, a infecção crônica pelo VHC constitui a primeira causa de doença hepática terminal, CHC e mortes relacionadas com a doença hepática⁽⁴⁾. Uma vez estabelecida, a RE é rara⁽¹⁸⁾ e é letal apenas quando culmina em cirrose⁽³¹⁾. A mortalidade na HC está associada à cirrose e as suas complicações⁽³²⁾.

A maioria dos doentes infetados evolui para a cronicidade (cerca de 75-85% dos casos)⁽⁶⁾. A HC crônica define-se pela persistência do ARN do VHC por mais de 6 meses após a transmissão vírica⁽⁶⁾. Esta transição de infecção aguda para infecção crônica é, frequentemente, sub-clínica⁽⁴⁾. Segundo as guidelines EASL, o diagnóstico de HC crônica baseia-se na deteção de Ac anti-VHC e ARN do VHC, na presença de sinais de hepatite crônica, enzimas hepáticas elevadas ou alterações histológicas⁽²⁹⁾.

A fibrose é um processo dinâmico, muito heterogêneo e variável^(7, 31). Caracteriza-se pela deposição de matriz extracelular que altera a arquitetura e a microcirculação hepáticas, conduzindo à falência do órgão. O estadiamento da fibrose é medida através de escalas de estadiamento como a METAVIR e ISHAK. Este permite prever a progressão para cirrose⁽³¹⁾. Assim, a história natural da HC constitui o reflexo do estadiamento da fibrose e da velocidade da sua progressão para cirrose⁽⁵⁾.

A progressão da fibrose na infecção crônica pelo VHC é um processo lento. A cirrose é a lesão histológica mais avançada do fígado, a principal e a mais temida complicação das hepatites víricas⁽¹⁸⁾ que antecede a insuficiência hepática e o CHC^(6, 31). O padrão da progressão é muito variável e depende de muitos fatores. De uma forma geral, 15-56% dos doentes com HC irão desenvolver cirrose em alguma fase da doença⁽¹⁸⁾. Assim, a progressão para cirrose não é nem inevitável nem universal⁽³¹⁾. Segundo os estudos mais recentes, 10-20% dos doentes com HC crônica apresentam cirrose ao fim de 20 a 30 anos⁽⁴⁾. Uma meta-análise de 111 estudos conduzida por Thein, em 2008, mostrou uma prevalência de cirrose de 16% e de 41% após 20 e 30 anos de infecção, respetivamente^(14, 33), um aumento de quase três vezes mais. A cirrose hepática apresenta uma fase de doença compensada e outra mais tardia de doença descompensada onde surgem as complicações da doença hepática (ascite, rotura de varizes esofágicas, icterícia, peritonite bacteriana espontânea, encefalopatia hepática e CHC). A duração da infecção e o alcoolismo são os principais fatores de risco de descompensação hepática⁽⁶⁾. Uma vez estabelecida a cirrose, a taxa de descompensação é de 3-6% ao ano^(11, 14, 22). Após um primeiro episódio de descompensação hepática, a mortalidade aumenta para 18% no ano seguinte e a taxa de sobrevida aos 5 anos é inferior a 50%^(6, 14). Pelo contrário, doentes com cirrose hepática compensada apresentam sobrevida na ordem dos

96%, 91% e 79% aos 3, 5 e 10 anos, respetivamente⁽⁷⁾. De acordo com uma meta-análise de 13 artigos, de 2010, na cirrose compensada a taxa anual de mortalidade/transplante foi de 4,58%^(6, 34).

Um estudo de 2008⁽³⁵⁾ seguiu 352 doentes com cirrose hepática compensada decorrente da infeção pelo VHC durante 14,4 anos, em média. Destes doentes, 45% não foram tratados, sendo este grupo aquele que melhor pode fornecer informações sobre a história natural da HC: 38% dos doentes morreram por causa hepática, 40% apresentaram descompensação hepática (que não CHC) e 35% desenvolveram CHC.⁽³⁵⁾

Num estudo publicado em 2004⁽³⁶⁾, foram seguidos 312 doentes (43 VHB positivos, 254 VHC positivos e 15 VHB/VHC positivos), durante 15 anos. Este estudo mostrou que 30,7% dos doentes desenvolveram pelo menos uma complicação de cirrose hepática, das quais o CHC foi a mais frequente (aos 5 e 10 anos foi 7,8% e 28%, respetivamente) seguindo-se a ascite, hemorragia e encefalopatia⁽³⁶⁾. Um outro estudo de 2013⁽³⁷⁾, com 402 doentes, mostrou que a presença de varizes esofágicas acelera a progressão da doença, aumentando o risco de mortalidade, de CHC e de episódios de descompensação: risco de mortalidade/transplante anual de 6,3%; risco de CHC anual de 4,5%; risco de descompensação anual de 14,7%.⁽³⁷⁾

A maioria dos doentes só apresenta sintomas quando a cirrose se desenvolve⁽¹⁸⁾. Alguns doentes com HC crónica podem apresentar sintomas pouco específicos e que não estão associados à progressão da fibrose: astenia, dor/desconforto no quadrante abdominal superior, náuseas, mialgias, artralgias e/ou perda de peso⁽¹⁷⁾.

As manifestações extra-hepáticas ocorrem em 40-74% dos doentes com HC crónica. Elas podem-se apresentar como a única manifestação clínica nestes doentes e podem determinar o prognóstico.⁽¹⁸⁾

A crioglobulinemia mista é a principal manifestação extra-hepática na HC, encontrada em 19-55% dos doentes. Define-se como a presença de imunoglobulinas circulantes que precipitam a temperaturas inferiores a 37°C. A HC crónica está associada à crioglobulinemia mista tipos II e III em 60-96% dos casos. A primeira diz respeito à presença de IgG policlonal e IgM monoclonal com atividade de fator reumatóide, enquanto na segunda, as crioglobulinas policlonais têm uma origem policlonal. A presença de crioglobulinas não tem qualquer efeito no curso natural da infeção crónica. A maioria dos doentes é assintomática, desenvolvendo-se a síndrome da crioglobulinemia mista em apenas 3-30% dos infetados. Os doentes com esta síndrome podem desenvolver glomerulonefrite membranoproliferativa (30-36%), polineuropatia periférica, fenómeno de Raynaud, sintomas “sicca-like” e linfoma de células B (7,5-10%).⁽¹⁸⁾

A progressão da fibrose/cirrose na HC é extremamente variável, influenciada por diversos fatores.

A influência do sexo na progressão da fibrose é um dos fatores mais bem estudados. O sexo masculino aumenta em 10 vezes a taxa de progressão da fibrose, independentemente da idade^(4, 31). No estudo de Poynard de 2001, o sexo masculino foi associado a progressão da fibrose independentemente da idade de início da infecção e do consumo de álcool⁽³²⁾. Os níveis superiores de estrogêneos na mulher parecem ser protetores, impedindo a proliferação das células estreladas ou células de Ito e a fibrogênese. Esta diferença entre sexos parece diminuir quando se tem em conta os fatores metabólicos⁽³¹⁾.

A idade de início da infecção é um dos fatores de risco mais importantes na progressão da fibrose. A idade varia inversamente à progressão da fibrose⁽¹⁵⁾ e esta parece aumentar exponencialmente com a idade⁽¹⁸⁾. Antes dos 20 anos de idade, a maioria dos doentes não apresenta progressão ou esta é muito reduzida⁽³²⁾ e a maioria dos doentes aos 65 anos já desenvolveu cirrose⁽¹⁸⁾. Na meta-análise de Thein⁽³³⁾, em 2008, conclui-se que os doentes com idade igual ou superior a 30 anos à data da infecção apresentaram uma progressão para cirrose duas a três vezes superior aos doentes infetados com idade inferior a 30 anos⁽³³⁾. Um outro estudo realizado em 2013⁽³⁸⁾ revelou que o risco de descompensação era superior em doentes transfundidos com idade superior a 36 comparativamente aos doentes com idade igual ou inferior a 24 anos.⁽³⁸⁾

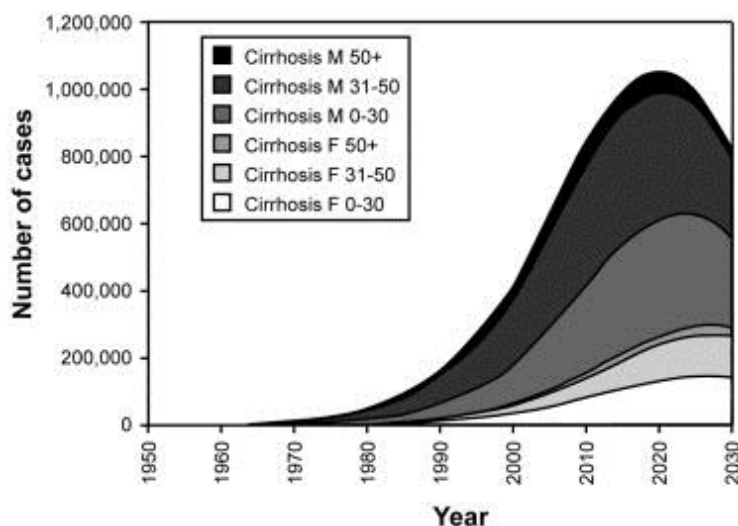


Figura 3 - Curvas de prevalência mostrando o número de casos de cirrose por ano de acordo com a idade e o sexo. Adaptado de Davis GL (2010)⁽¹⁵⁾

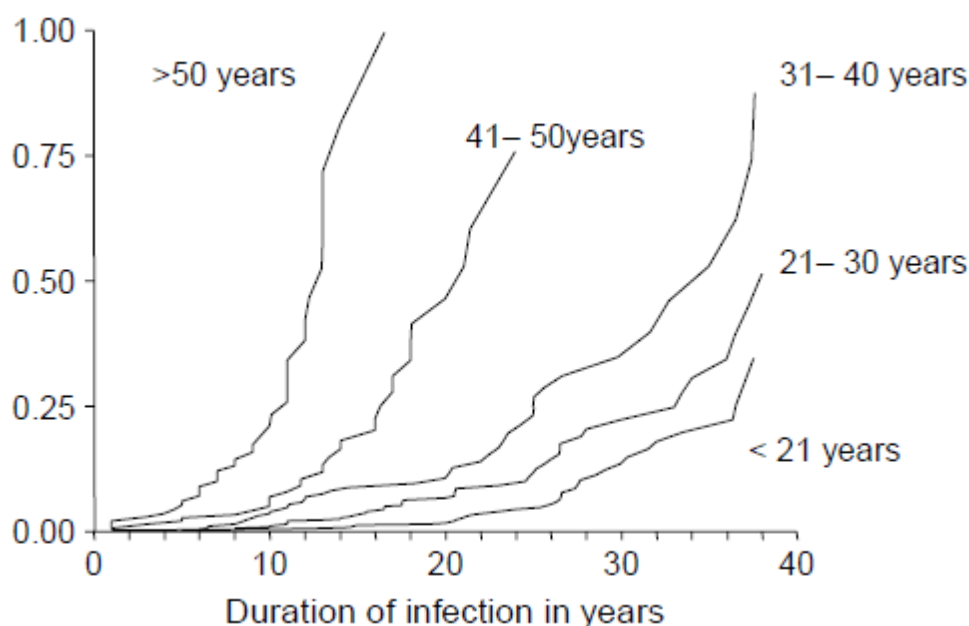


Figura 4 - Probabilidade de progressão de fibrose para cirrose em doentes com infecção pelo vírus da Hepatite C, de acordo com a idade de início da infecção. Adaptado de Massard J (2006)⁽³¹⁾

O consumo de álcool é um dos três fatores mais importantes juntamente com o sexo masculino e a idade de início da infecção. O seu efeito está muito bem estudado nos doentes com consumos diários superiores a 40-50g/dia, conferindo um risco de cirrose muito elevado^(18, 31, 32). Num estudo realizado em 2003⁽³⁹⁾, os investigadores concluíram que 29,9% dos doentes que consumiam mais de 30g/dia de álcool apresentavam cirrose em contraposição com 17,2% de doentes cirróticos que consumiam menos de 30g/dia ou não consumiam álcool⁽³⁹⁾.

A raça dos doentes também influencia a progressão da HC crónica. O estudo de Wiley TE e colaboradores⁽⁴⁰⁾ mostrou existirem diferenças entre a percentagem de doentes Afro-americanos e não Afro-americanos que apresentavam cirrose na 2ª e na 4ª décadas de infecção. Efetivamente, os Afro-americanos apresentavam taxas inferiores de cirrose comparativamente aos doentes não Afro-americanos (9% vs 28% na 2ª década e 22% vs 51% na 4ª década, respectivamente).⁽⁴⁰⁾

Existem dois importantes fatores metabólicos que influenciam/condicionam a progressão fibrótica no doente com HC crónica: a esteatose hepática (EH) e a resistência à insulina (RI).

A EH tem um impacto negativo no doente com infecção por VHC. A prevalência de EH nestes doentes é extremamente elevada (40-80%) e é superior em relação a outras doenças hepáticas^(18, 41). Os estudos mostram que a EH está associada ao grau de fibrose hepática⁽⁶⁾. De acordo com dados recentes, parece existir uma associação entre o genótipo 3 do VHC e a EH⁽¹⁸⁾. Este genótipo propicia a acumulação de lipídios de modo que a EH é mais frequente e mais grave nestes doentes, daí ser designada por alguns autores como EH "viral"⁽⁴¹⁾.

A resistência à insulina (RI), enquanto mecanismo central da síndrome metabólica pode induzir EH e, portanto, aumentar o risco da progressão da doença hepática. Parece estar associada aos genótipos 1 e 4 do VHC. A RI e a DM tipo 2 estão associadas a maiores taxas de progressão e mortalidade por doença hepática nos doentes com HC. Nos doentes com infecção pelo VHC genótipo 1, o genótipo IL28B rs12979860 CC foi associado a uma diminuição da RI.⁽⁴¹⁾

A obesidade parece agravar a histologia do fígado. No entanto, devido à complexidade entre RI e lesão hepática, o papel da obesidade não está bem esclarecido. Os estudos mostram que a redução de peso tem benefício na redução da EH e da RI.⁽³¹⁾

O genótipo do VHC tem sido reportado como fator modificador da história natural da HC⁽¹⁸⁾. Alguns estudos apresentam o genótipo 1b como o que mais interfere neste processo, enquanto outros sugerem o genótipo 3. O genótipo 1b do vírus é o mais prevalente no mundo e é aquele que está mais associado a risco de descompensação e CHC. A literatura tem vindo a mostrar que o genótipo 3 é o que está associado a taxas de mortalidade mais elevadas. Pelo contrário, a carga vírica não parece ter qualquer influência com a progressão da fibrose^(6, 18).

Os níveis aumentados das enzimas hepáticas ALT e AST estão relacionadas com uma progressão fibrótica mais rápida. Pelo contrário, doentes com níveis normais de transaminases apresentam taxas de progressão mais baixas. Contudo, 15-19% destes doentes têm uma evolução moderada ou mais rápida da fibrose.⁽³¹⁾

O consumo de café parece estar associado a um curso da doença mais benigno e a taxas de mortalidade mais reduzidas nos estudos populacionais. O consumo de mais de três cafés diários aumenta a resposta ao tratamento na HC.⁽¹⁸⁾

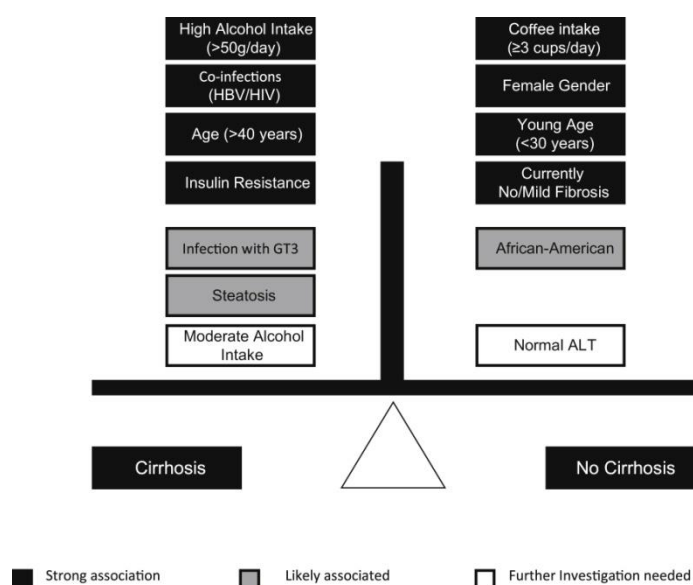


Figura 5 - Fatores que influenciam a progressão para cirrose hepática na hepatite C crônica. Adaptado de Maasoumy e Wedemeyer (2012)⁽¹⁸⁾

Co-infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH)

A infecção pelo VHC em indivíduos VIH positivos é cada vez mais frequente. Esta associação deve-se às vias de transmissão comuns entre os dois vírus e à eficácia da terapêutica HAART (highly active antiretroviral therapy). Efetivamente, ao prolongar a vida dos doentes VIH positivos, a terapêutica HAART permitiu que a infecção pelo VHC emergisse como a comorbilidade mais importante nestes doentes^(27, 42, 43). Contudo, nem sempre foi assim. De facto, na era pré-HAART, as consequências tardias da infecção por VIH estavam diretamente relacionadas com a imunodeficiência⁽⁴⁴⁾.

Segundo a OMS, a prevalência de doentes coinfectados é 4-5 milhões de indivíduos^(3, 42). Entre os doentes VIH positivos, cerca de um terço apresenta, também, infecção pelo VHC⁽⁴⁵⁾. No entanto, a prevalência de HC pode variar consoante o modo de transmissão. Um estudo de 2011⁽⁴²⁾ afirma que, entre os doentes VIH positivos dos EUA e da Europa Ocidental, a prevalência de VHC está entre 72-95% nos toxicodependentes, 1-12% nos homossexuais e 9-27% nos heterossexuais⁽⁴²⁾. A coinfeção é, também, muito frequente nos hemofílicos, sendo encontrada em cerca de 90% dos casos^(27, 43).

A infecção pelo VIH acelera a história natural da HC em todas as suas fases^(28, 42, 43). Efetivamente, esta torna-se muito mais agressiva e com uma evolução muito mais rápida na presença do VIH⁽⁴⁵⁾. A probabilidade de RE diminui significativamente⁽⁴³⁾, ocorrendo em apenas 5% dos casos⁽²⁷⁾. Os doentes coinfectados apresentam taxas de virémia de VHC e carga viral VHC superiores aos doentes monoinfectados por este vírus, acreditando-se que o estado de imunodeficiência com níveis baixos de linfócitos CD4 propicie a replicação do vírus da HC^(27, 28, 42, 43). É consensual que o risco de desenvolver cirrose na coinfeção VIH/VHC é superior ao mesmo risco na monoinfeção por VHC, mas esse aumento varia entre duas a cinco vezes nos diferentes estudos^(28, 42, 43, 45). A progressão fibrótica para a cirrose é mais precoce e mais frequente: 90% desenvolvem cirrose⁽²⁸⁾ nos quais 33% progridem para cirrose em menos de 20 anos⁽⁴²⁾. O risco de descompensação é seis vezes superior na coinfeção comparativamente à monoinfeção pelo VHC⁽²⁸⁾. A coinfeção VIH/VHC também aumenta o risco de CHC, mas apenas em relação à monoinfeção por VIH e não comparativamente à monoinfeção pelo VHC⁽²⁸⁾.

Como referido, a morbilidade e mortalidade por doença hepática na coinfeção aumentaram com a introdução da terapêutica antirretroviral, sendo superiores comparativamente à monoinfeção pelo VHC. Um estudo multicêntrico entre a América do Norte, Europa e Austrália mostrou que a segunda causa de morte nos doentes VIH positivos é a doença hepática relacionada com o VHC, representando 14,5% das mortes. Destas, 66% por HC crónica.

A terapêutica antirretroviral está associada a um melhor prognóstico nos doentes coinfectados^(27, 42), apesar destes fármacos não controlarem a infeção pelo VHC^(43, 45). Os vários estudos realizados neste campo mostram que a supressão do VIH atrasa a progressão da fibrose e reduz a mortalidade associada á coinfeção. Apesar disto, o momento ideal para iniciar a terapêutica é controverso⁽⁴⁵⁾ dada a hepatotoxicidade que a terapêutica HAART confere. Todas as classes da terapêutica HAART provocam alterações nas enzimas hepáticas⁽⁴³⁾. Esta hepatotoxicidade induzida pelos fármacos é difícil de diagnosticar dada a escassa semiologia que os doentes apresentam e é reversível com a descontinuação da terapêutica⁽⁴³⁾. Contudo, as guidelines orientam os profissionais de saúde no sentido de não atrasar nem evitar a terapêutica nestes doentes dado que o benefício é superior^(27, 42).

Para além da terapêutica HAART, as comorbilidades metabólicas, nomeadamente EH e RI, e o consumo de álcool e drogas também são frequentes e estão associadas a progressão mais rápida da lesão hepática no doente VIH positivo. A EH parece ser um fator independente para a progressão da fibrose principalmente nos doentes com excesso de peso e naqueles com infeção pelo VHC genótipo 3.⁽⁴³⁾

Co-infecção pelo vírus da hepatite B (VHB)

As infeções pelos vírus VHB e VHC são as principais causas de hepatite em todo o mundo. À semelhança do que acontece com o VIH, os VHB e VHC partilham as mesmas vias de infeção. A verdadeira prevalência da coinfeção é desconhecida⁽⁴⁶⁾, sendo maior nas regiões onde a prevalência de hepatite B (HB) é maior⁽⁴⁴⁾. O número exato dos doentes infetados é, na verdade, até subestimado dado que muitos doentes apresentam infeção oculta do VHB em infeção crónica pelo VHC, isto é, HBsAg negativo e DNA do VHB detetável no soro⁽⁴⁶⁾. A prevalência da coinfeção varia entre os estudos possivelmente devido à metodologia do estudo, à população em estudo, à seleção de doentes e à área geográfica envolvida⁽⁴⁶⁾.

A coinfeção pode ter diferentes cenários clínicos que, na maioria dos casos, é difícil de estabelecer. Qualquer um dos cenários, seja a coinfeção aguda (rara), a superinfeção por VHC ou VHB ou a coinfeção oculta pelo VHB num doente com HC crónica (a mais frequente, mais de 50% dos casos), podem provocar hepatite fulminante, hepatite crónica, cirrose ou CHC. Nas áreas endémicas de HB (Ásia, America do Sul e África sub-sariana), onde a transmissão vertical apresenta taxas elevadas, a superinfeção do VHC parece ser a forma mais frequente de coinfeção.^(44, 46)

Os estudos mostram que existe uma interação entre os dois vírus⁽⁴⁴⁾ e as virémias podem apresentar flutuações⁽⁴⁶⁾. Qualquer um deles pode suprimir a replicação do outro (em relação ao VHC, o genótipo 1 é o principal) e induzir a seroconversão dos anticorpos contra os antígenos. O papel dominante parece ser determinado pela cronologia da infeção que não é possível determinar⁽³⁹⁾, mas também parece existir um domínio do VHC na supressão do VHB⁽⁴⁴⁾.

Os doentes coinfetados VHB/VHC apresentam maior inflamação hepática, doença hepática mais grave, episódios de cirrose descompensada com maior frequência e maior risco de progressão para CHC. De facto, 95% dos doentes coinfetados desenvolvem cirrose comparativamente aos 49% de monoinfeções pelo VHC, segundo uma revisão deste tema de 2015. Um estudo de 1994⁽⁴⁶⁾, com 290 doentes, permitiu concluir que o risco cumulativo de desenvolver CHC após 10 anos é de 45% nos doentes coinfetados, ao passo que nos doentes monoinfetados pelo VHC desce para os 28%.⁽⁴⁶⁾

CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC)

O CHC é o principal tipo de carcinoma primário do fígado, que constitui a quinta neoplasia mais frequente no mundo⁽⁹⁾. A incidência do CHC tem vindo a aumentar nos últimos 30 anos⁽⁶⁾, representando atualmente 7% de todos os cancros⁽⁴⁷⁾. É a terceira neoplasia mais frequente no homem e a quinta na mulher, sendo a terceira causa de mortalidade por cancro no mundo^(47, 48). Segundo a OMS, uma vez estabelecida a cirrose, a incidência anual de CHC é de 2-4%⁽³⁾. Os estudos sugerem que o CHC se desenvolva 25 a 30 anos após a infeção e pode ser a primeira manifestação de cirrose⁽⁶⁾. Atualmente, o CHC é a principal causa de morte nos doentes com infeção pelo VHC e com cirrose hepática compensada^(22, 36).

A principal causa para CHC é a infeção persistente por VHB e/ou VHC, pelo que é especialmente prevalente nas regiões endémicas para estes vírus⁽⁴⁷⁾. Na verdade, a HC é responsável por 25-30% dos casos de CHC no mundo, com maior prevalência na zona este da Ásia^(14, 18), e por 40-70% dos casos nos países industrializados^(14, 21). Segundo um artigo de revisão de 2008, a percentagem de doentes com CHC decorrente da infeção pelo VHC variam entre 44-66% na Itália, 27-58% em França, 60-75% em Espanha e 80-90% no Japão⁽⁴⁸⁾.

O principal fator de risco é o desenvolvimento de cirrose que ocorre nas hepatites víricas⁽⁴⁷⁾: cerca de 80% dos casos de CHC ocorrem em doentes cirróticos⁽¹⁴⁾. No entanto, esta neoplasia já foi relatada em doentes com fibrose avançada mas sem cirrose⁽⁶⁾. Outros fatores que aumentam a probabilidade de desenvolver CHC correspondem àqueles que promovem a progressão fibrótica na HC: sexo masculino, idade avançada, consumo excessivo de álcool, DM tipo 2, coinfeção pelos vírus VHB e/ou VIH, genótipo 1b do VHC, carga viral positiva e níveis de ALT aumentados no soro^(6, 18, 20). O risco de desenvolvimento de CHC nas mulheres foi apenas 40% do risco dos homens⁽¹⁵⁾. A EH é um fator potenciador de CHC independentemente da idade, cirrose e tratamento com interferão⁽⁴¹⁾. O risco de CHC num doente cirrótico varia entre 1-5%/ano e este risco aos 5 anos aumenta para 7-30% nos doentes cirróticos com infeção pelo VHC^(14, 18). O desenvolvimento de CHC promove o aumento drástico do número de descompensações hepáticas e a deterioração rápida da função hepática⁽³⁵⁾. O risco de morte no primeiro ano após o diagnóstico de CHC é de 33%⁽¹⁴⁾.

CONCLUSÃO

O presente trabalho constitui uma revisão da História Natural da Hepatite C ainda controversa. Com a identificação do vírus em 1989, um número considerável de estudos têm vindo a ser realizados no sentido de compreender melhor a evolução da doença. Contudo, a hepatite C é uma doença heterogénea com uma progressão variável, apesar de na maioria dos casos apresentar um curso indolente. Além disso, existem limitações importantes como a impossibilidade ética de não tratar a infeção para melhor esclarecimento do seu curso natural.

A infeção pelo VHC constitui um problema de saúde pública à escala mundial. Estima-se uma prevalência mundial superior a 185 milhões de indivíduos infetados e mais de 350.000 mortes anuais por causas relacionadas com o vírus. A hepatite C é, atualmente, a principal causa de doença hepática crónica e carcinoma hepatocelular. Cerca de 80% dos doentes é assintomático aquando da infeção e mais de metade dos doentes infetados (cerca de 54-86%) evoluem para a cronicidade, sendo a maioria assintomática. Entre estes, 15-56% irão desenvolver cirrose em alguma fase da doença.

Assim, a comunidade médica depara-se, ainda hoje, com uma grande dificuldade em identificar os doentes infetados com o VHC, comprometendo o tratamento precoce e adequado e consequentemente travar a progressão da doença e as suas complicações e a mortalidade associadas. Sendo a infeção aguda frequentemente assintomática, os doentes não são diagnosticados numa fase inicial. Adicionalmente, estima-se que um número significativo de doentes continue por diagnosticar. Além disso, a progressão fibrótica na HC é extremamente variável, influenciada por diversos fatores, muitos deles ainda em estudo.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Isabel Pedroto, pela disponibilidade, dedicação e orientação, sempre com um sorriso.

Ao Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar e ao Centro Hospitalar do Porto.

Aos meus Pais e irmãos, muito especialmente, pelo apoio permanente e por tantas outras razões que ocupariam mais páginas que esta dissertação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Houghton M (2009) Discovery of the hepatitis C virus. *Liver International* 29 (S1): 82– 88.
2. Aach RD, Szmuness W, Mosley JW et al (1981) Serum Alanine Aminotransferase of Donors in Relation to the Risk of Non-A,Non-B Hepatitis in Recipients — The Transfusion-Transmitted Viruses Study. *N Engl J Med* 304: 989-994.
3. WHO (2014) Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/>
4. Westbrook RH, Dusheiko G (2014) Natural history of hepatitis C. *Journal of Hepatology* 61: S58-S68.
5. Seeff LB (2002) Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 36(5): S35-S46.
6. Pedroto I (2014) História natural da hepatite C. Curso Intensivo VIH/sida e Hepatites Víricas 2014.
7. Ascione A, Tartaglione MT, Costanzo GGD (2007) Natural history of chronic hepatitis C virus infection. *Digestive and Liver Disease* 39 (1): S4-S7.
8. Buti M, Esteban R (2013) Preparing the patient for success: treat or wait? *Digestive and liver disease* 45S: 332-336.
9. Saeed U, waheed Y, Ashraf M (2014) Hepatitis B and hepatitis C viruses: a review of viral genomes, viral induced host immune responses, genotypic distributions and worldwide epidemiology. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease* 4 (2): 88-96.
10. Tapper EB, Afdhal NH (2013) Is 3 the new 1: perspectives on virology, natural history and treatment for hepatitis C genotype 3. *Journal of viral hepatitis* 20: 669-677.
11. Chan J (2014) Hepatitis C. *Disease-a-Month* 60: 201-212.
12. Vigani AG, Pavan M, Tozzo R et al (2008) Comparative study of patients with chronic hepatitis C virus infection due to genotypes 1 and 3 referred for treatment in southeast Brazil. *BCM Infectious Disease* 8: 164.
13. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A et al (2015) Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes. *Hepatology* 61 (1): 77-87.
14. Anjo J, Café A, Carvalho A et al (2014) O Impacto da Hepatite C em Portugal. *Jornal Português de Gastreenterologia* 21 (2): 44-54.
15. Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW (2010) Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology* 138: 513-521.
16. Hanafiah KM, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST (2013) Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 57: 1333-1342.
17. Sharma SA, Feld JJ (2014) Acute hepatitis C: management in the rapidly evolving world of HCV. *Curr Gastroenterol Rep* 16:371.
18. Maasoumy B, Wedemeyer H (2012) Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 26: 401-412.
19. Gower E, Estes C, Blach S et al (2014) Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 61: S45-S57.

20. Lee MH, Yang HI, Yuan Y, L'Italien G, Chen CJ (2014) Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 20(28): 9270-9280.
21. Mühlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B et al (2009) HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health* 9: 34.
22. Marinho RT, Vitor S, Velosa J (2014) Benefits of Curing Hepatitis C Infection. *J Gastrointest Liver Dis* 23 (1): 85-90.
23. Razavi H, Waked I, Sarrazin C et al (2014) The present and future of disease burden of hepatitis C virus infection with today's treatment paradigm. *Journal of Viral Hepatitis* 21 (S1): 34-59.
24. Viral Hepatitis Prevention Board (VHPB) (2011). Burden and prevention of viral hepatitis in Portugal. *Viral Hepatitis* 19 (2).
25. Araújo T, Pedroto I et al (2013). Comunicação oral Semana Digestiva. Hepatite C Crónica: O Impacto actual e as implicações futuras. *GE J Port Gastroenterol* 20 (Espec Congr): 12.
26. Averhoff FM, Glass N, Holtzman D (2012) Global burden of hepatitis C: considerations for healthcare providers in the United States. *Clinical Infectious Diseases* 55 (s1): s10-15.
27. Lo Re V, Kostman JR, Amorosa VK (2008) Management complexities of HIV/HCV coinfection in the twenty-first century. *Clin Liver Dis* 12(3): 587-665.
28. Hernandez MD, Sherman KE (2011) HIV/HCV Co-infection natural history and disease progression, a review of the most recent literature. *Curr Opin HIV AIDS* 6 (6): 478-482.
29. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. Disponível em: <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2015>.
30. Grebely J, Petoumenos K, Hellard M et al (2010) Potential role for IL28B genotype in treatment decision-making in recent hepatitis C virus infection. *Hepatology* 52(4): 1216-1224.
31. Massard J, Ratzu V, Thabut D et al (2006) Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology* 44: S19-S24.
32. Poynard T, Ratzu V, Charlotte F et al (2001) Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology* 34: 730-739.
33. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD (2008) Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 48: 418-431.
34. Alazawi W, Cunningham M, Dearden J, Foster GR (2010) Systematic review: outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. *Alimentary Pharmacology Therapeutics* 32: 344-355.
35. Bruno S, Zuin M, Crosignani A et al (2009) Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: a long-term prospective study. *The American Journal of Gastroenterology* 104: 1147-1158.
36. Benvegnù L, Gios M, Boccato S, Alberti A (2004) Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 53: 744-749.

37. Gomez EV, Rodriguez YS, Bertot LC et al (2013) The natural history of compensated HCV-related cirrhosis: a prospective long-term study. *Journal of hepatology* 58: 434-444.
38. Zavaglia C, Silini E, Mangia A et al (2014) Prognostic factors of hepatic decompensation and hepatocellular carcinoma in patients with transfusion-acquired HCV infection. *Liver International* 34 (7): 308-316.
39. Gaeta GB, Stornaiuolo G, Precone DF et al (2003) Epidemiological and clinical burden of chronic hepatitis B virus/hepatitis C virus infection. A multicenter Italian study. *Journal of Hepatology* 39: 1036-1041.
40. Wiley TE, Brown J and Chan J (2002) Hepatitis C infection in African Americans: its natural history and histological progression. *Am J Gastroenterol* 97 (3): 700-706.
41. Macaluso FS, Maida M, Minissale MG et al (2013) Metabolic factors and chronic hepatitis C: a complex interplay. *BioMed Research International* 2013: 564-645.
42. Operskalski EA, Kovacs A (2011) HIV/HCV Co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. *Curr HIV/AIDS Rep* 8: 12-22.
43. Vallet-Pichard A, Pol S (2006) Natural history and predictors of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. *Journal of Hepatology* 44: S28-S34.
44. Crockett SD, Keeffe EB (2005) Natural history and treatment of hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfection. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 4: 13.
45. Tovo CV, Becker SCC, Almeida PRL, Galperim B, Chaves S (2013) Progression of liver fibrosis in monoinfected patients by hepatitis C virus and coinfecting by HCV and human immunodeficiency virus. *Arq Gastroenterol* 50 (1): 19-22.
46. Konstantinou D, Deutsch M (2015) The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management. *Annals of Gastroenterology* 28: 221-228.
47. Lu T, Seto WK, Zhu RX, Lai CL, Yuen MF (2013) Prevention of hepatocellular carcinoma in chronic viral hepatitis B and C infection. *World Journal of Gastroenterology* 19 (47): 8887-8894.
48. Yiu-Kuen D, Lai CL, Yuen MF (2008) Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology* 14 (11): 1652-1656.
49. Lavanchy D (2009) The global burden of hepatitis C. *Liver international* 29 (s1): 74-81.